

①2

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 12.10.92.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : 15.04.94 Bulletin 94/15.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société dite: LABORATOIRES JACQUES LOGEAS — FR.*

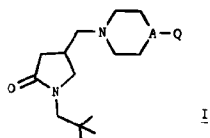
⑦2 Inventeur(s) : Benharkate Marguerite, Lefèvre Philippe, Pairet Michel, Renaud Alain et Vo Van Tri.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Lavoix.

⑤4 Dérivés de 2-pyrrolidone, leur procédé de préparation et leurs applications en thérapeutique.

⑤7 L'invention a pour objet de nouveaux dérivés de 2-pyrrolidone de formule générale I:



où A représente un atome d'azote ou un groupe

$\text{>CH-}$ , et

Q un groupe diphenylméthylène lorsque A est un atome d'azote, diphenylcarbinol ou phénylcarbonyl lorsque A est un groupe

$\text{>CH-}$ .

Ces composés sont utiles en thérapeutique en tant qu'antagonistes 5HT<sub>2</sub>.



L'invention concerne de nouveaux dérivés de 2-pyrrolidone et leurs applications en thérapeutique dans les dysfonctionnements liés aux récepteurs de la sérotonine de type 5HT<sub>2</sub>.

5 Les récepteurs 5 HT<sub>2</sub> sont largement répandus dans le corps humain, aussi bien dans le système nerveux central, qu'en périphérie. Il a été montré en particulier que la stimulation des récepteurs 5HT<sub>2</sub> provoquait au niveau central un effet anxiogène, au niveau du système  
10 vasculaire une contraction des muscles lisses, l'aggrégation plaquettaire et favorisait la formation d'œdème par augmentation de la perméabilité capillaire.

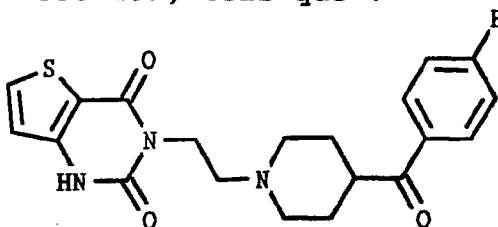
Par ces mêmes récepteurs, la sérotonine induit également une contraction des muscles lisses du système respiratoire, gastrointestinal et urogénital.  
15

Un antagoniste 5HT<sub>2</sub> est donc potentiellement capable de s'opposer à ces différents phénomènes, et de posséder par conséquent des activités antihypertensives, antimigraineuses, antiagrégantes plaquettaires, antiischémiques en favorisant la circulation collatérale, antiallergiques en diminuant la perméabilité capillaire, antiasthmatiques en réduisant le spasme bronchique et également spasmolytiques au niveau gastrointestinal ou urogénital.  
20

25 De nombreux composés sont connus pour antagoniser les effets de la sérotonine sur les récepteurs 5HT<sub>2</sub> :

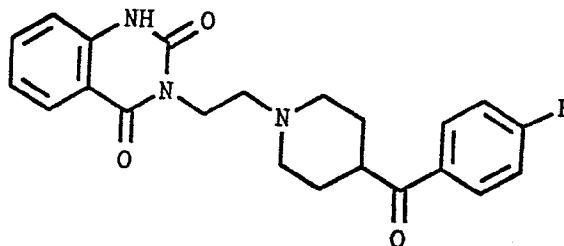
- des dérivés de tétrahydrothiéno [3,2-d]pyrimidine-2,4-dione (US-A-4 835 157) tels que :

30



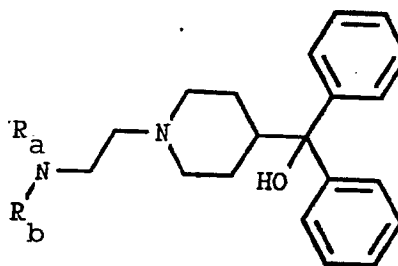
- des dérivés de quinazolinédione (EP-A-13 612) tels que la kétansérine :

5



10 - des dérivés de diphenylcarbinol pipéridine (EP-A-301 936) tels que des composés de formule :

15

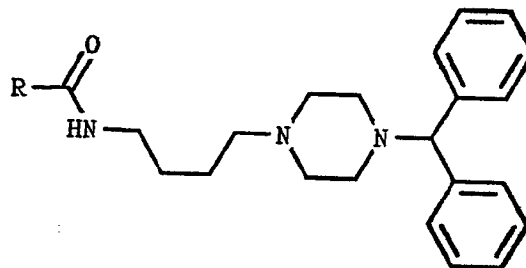


20

dans laquelle  $R_a$  est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et  $R_b$  est un groupe 2-pyrimidinyle.

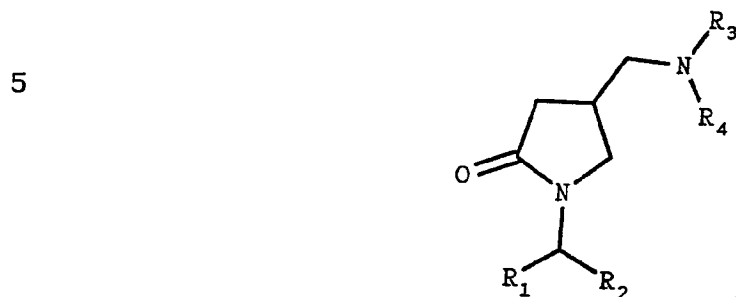
25 Par ailleurs, dans WO-A-8805435, on a décrit des dérivés de 4-diphénylméthyl pipérazine de formule :

30



35 dans laquelle R est un groupe hétérocyclique, comme possédant des propriétés antiallergiques. Aucune activité 5HT<sub>2</sub> n'a été mentionnée.

Enfin, le brevet européen EP-A-136 658 décrit des composés de formule générale :



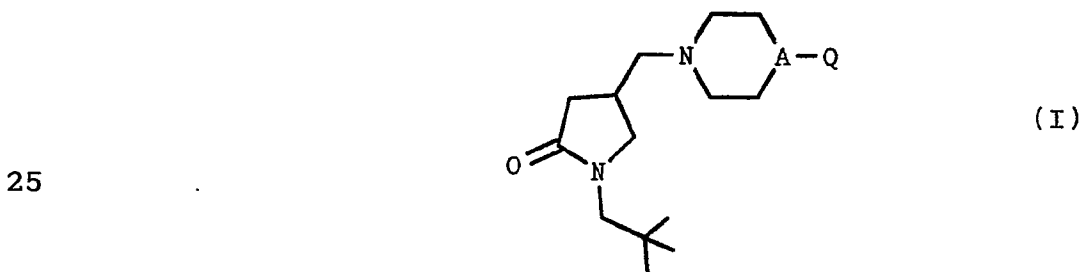
dans laquelle  $R_1$  est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,  $R_2$  est un noyau phényle ou pyridyle et  $NR_3R_4$  peut former un cycle pipérazine éventuellement substitué en 4- par un méthyle, comme ayant une activité nootrope et antihypoxique.

15

La présente invention vise à fournir de nouveaux composés antagonistes des récepteurs à la sérotonine  $5HT_2$ .

La présente invention a ainsi pour objet des composés de formule I

20

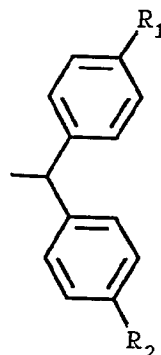


dans laquelle :

- A est un atome d'azote  $\text{>N-}$ , et alors Q représente un groupe diphenylméthylène  $Z_1$

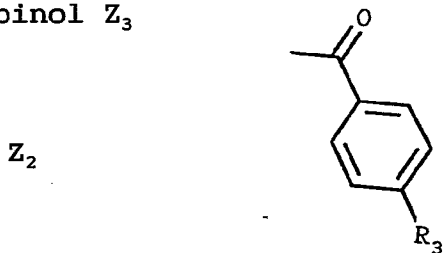
30

35

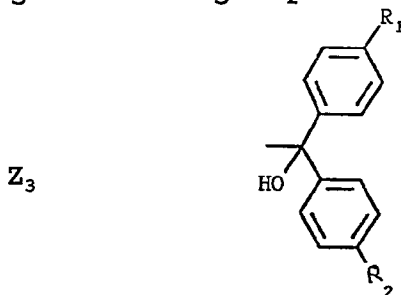


dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi un atome d'hydrogène et un atome d'halogène,

- ou bien A est un groupe  $>\text{CH}-$ , et alors Q représente, soit un groupe phénylcarbonyl  $Z_2$ , soit un groupe diphénylcarbinol  $Z_3$



dans lequel  $R_3$  est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et un groupe alkoxy en  $C_1-C_3$ .



dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  ont la même signification que précédemment,

et leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

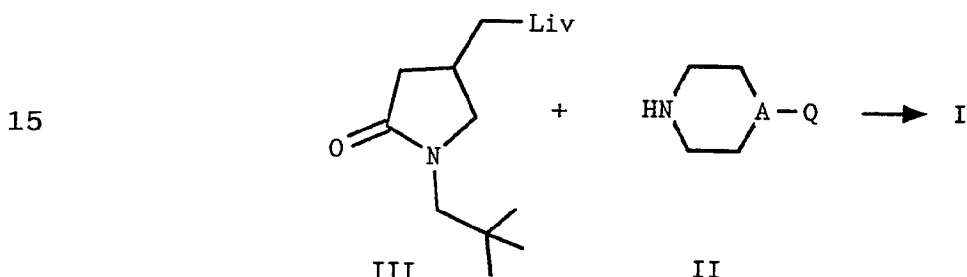
Les "sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables" désignent les sels qui donnent les propriétés biologiques des bases libres, sans avoir d'effet indésirable. Ces sels peuvent être notamment ceux formés avec des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique; des sels métalliques acides, tels que l'orthophosphate disodique et le sulfate monopotassique, et des acides organiques, tels que l'acide formique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide glycolique, l'acide oxalique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide citrique, l'acide

malonique, l'acide méthane sulfonique, l'acide lactique, l'acide succinique, l'acide tartrique.

La présente invention englobe les stéréoisomères contenus dans la formule générale I.

5 Les composés préférés sont les composés de formule I dans laquelle A représente un groupe  $\text{>CH-}$  et Q un groupe  $\text{Z}_2$ ,  $\text{R}_3$  étant un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor.

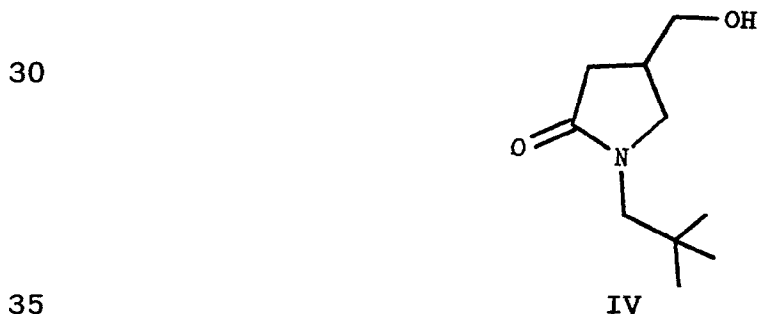
10 Les composés de formule générale I peuvent être obtenus par condensation entre une pipérazine ou une pipéridine de formule II et un dérivé de pyrrolidone de formule III, selon le schéma



20 où A-Q ont la même signification que précédemment, et où Liv représente un groupe partant tels que trifluorométhanesulfonate, halogène ou de préférence un groupe tosylate.

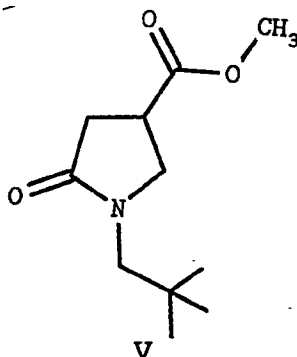
25 La réaction peut être effectuée dans un solvant tel que l'éthanol chauffé au reflux en présence d'une base telle que l'éthylate de sodium et la triéthylamine.

Les dérivés activés III peuvent être préparés à partir de l'alcool correspondant IV



par action par exemple du chlorure de tosylo dans la pyridine.

L'alcool IV peut être obtenu par réduction de  
5 l'ester V



10

par l'action du borohydrure de sodium dans le méthanol ou l'éthanol à température ambiante.

15 L'ester de formule V peut être obtenu par action de la néopentylamine sur l'itaconate de diméthyle.

Les énantiomères peuvent être obtenus à partir de l'acide 1-(2,2-diméthylpropyl)-pyrrolidine-2-one-4-carboxylique (VI) par dédoublement, en effectuant  
20 des cristallisations sélectives des sels diastéréoisomères obtenus avec une base optiquement active, telle que la quinine. L'acide VI optiquement pur est alors converti en ester V et est traité comme dans la suite des réactions déjà décrites pour fournir les composés de formule  
25 générale I optiquement purs. L'acide VI peut également être réduit directement en alcool IV par un réducteur tel que  $I_2$ - $NaBH_4$ .

Les exemples suivants illustrent la préparation  
30 des composés de formule I :

#### EXEMPLE 1

Préparation de la 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-(4-diphénylméthyl pipérazinométhyl)-2-pyrrolidone.

35

La 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-(tosyloxyméthyl)  
2-pyrrolidone (20,9 g; 0,0615 mole) et la N-diphénylméthyl  
pipérazine (15,5 g; 0,0615 mole) sont dissoutes dans  
120 ml d'éthanol et 15 ml de triéthylamine. La solution  
5 est chauffée au reflux sous agitation pendant 24 heures.  
Le milieu est évaporé à sec, repris par du dichloromé-  
thane, lavé à l'eau. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapora-  
tion de la phase organique, le résidu est recristallisé  
dans l'isopropanol pour donner 14,2 g (57 %) du produit  
10 attendu. F = 144° C.

#### EXEMPLE 2

Préparation du fumarate de 1-(2,2-diméthyl-  
propyl)-4-(4-diphénylméthylpipérazinométhyl)-2-pyrroli-  
15 done.

Le produit précédent (2,1 g; 0,005 mole) est  
dissous dans 70 ml d'éthanol. L'acide fumarique (0,58 g;  
0,005 mole) est ajouté en solution dans 25 ml d'éthanol.  
La solution est concentrée sous vide et le résidu trituré  
20 dans l'éther. Les cristaux obtenus sont collectés par  
filtration : on obtient 2,3 g. F = 187° C (dec.).

#### EXEMPLE 3

Préparation de la 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-  
25 (4-diphénylméthyl pipérazinométhyl)-2-pyrrolidone lévogy-  
re.

Le produit est obtenu selon la méthode  
décrite dans l'exemple 1 à partir de diphénylméthyl  
pipérazine (1,5 g; 5,9 mmoles) et de la (2,2-diméthylpro-  
30 pyl)-4-tosyloxyméthyl pyrrolidine-2-one lévogyre (2g; 5,9  
mmoles). Le produit est recristallisé dans l'acétone puis  
l'éther isopropylique. F : 143-145° C.

$[\alpha]_D^{24}$  : - 14,4° (c=2, éthanol).



EXEMPLE 4

Préparation de la 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-[4-(4-fluorobenzoyl) pipéridinométhyl]-2-pyrrolidone.

Le paratoluènesulfonate de 4-(4-fluorobenzoyl) pipéridine (11,5 g; 28,8 mmoles) est ajouté à une solution d'éthanolate de sodium préparée à partir de 0,67 g de sodium et 200 ml d'éthanol. A ce mélange sont ajoutées la 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-tosyloxyméthyl 2-pyrrolidone (10 g; 29,4 mmoles) et la triéthylamine (20 ml).

Après 24 heures de chauffage au reflux du solvant, le milieu est évaporé à sec et repris par du dichlorométhane. L'insoluble est filtré et la phase organique lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  le solvant est chassé sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice en éluant par l'acétone. Le produit est ensuite recristallisé dans l'éther isopropylique. On obtient 5,6 g (52 %). F : 114-115,5° C.

20

EXEMPLE 5

Préparation de la 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-(4-fluorobenzoyl pipéridinométhyl)-2-pyrrolidone lévogyre.

Le paratoluènesulfonate de 4-(4-fluorobenzoyl) pipéridine (1,82 g; 4,8 mmoles) est traité par la triéthylamine (3 ml) dans l'éthanol (35 ml). Au mélange est ajoutée le 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-tosyloxyméthyl 2-pyrrolidone lévogyre (1,36 g; 4 mmoles). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par le dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution de soude 1M, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporée. Le résidu est purifié sur une colonne de silice en éluant par l'acétone. Le produit est recristallisé dans l'éther

35

isopropylique: on obtient 0,62 g, 41 %. F = 91,5-92,5° C.

$$[\alpha]_D^{23} = -24,9^\circ \quad (c=2, \text{CHCl}_3)$$

#### EXEMPLE 6

Préparation de la 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-[4-(diphénylhydroxyméthyl) pipéridinométhyl]-2-pyrrolidone.

Le produit est préparé selon les conditions décrites à l'exemple 4 à partir du chlorhydrate de 4-(diphénylhydroxyméthyl) pipéridine (22,38 g; 73,6 mmoles) et de la 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-tosyloxyméthyl-2-pyrrolidone (25 g; 73,6 mmoles). Le produit est purifié sur colonne de silice en éluant à l'acétone et recristallisé dans un mélange éther isopropylique-éthanol 6:1. F = 154-156° C.

Les caractéristiques des composés de formule I obtenus par la méthode décrite dans les exemples précédents, sont données dans les tableaux I et II.

20

TABLEAU I

Composés de formule I  
où A est  $\text{>N-}$  et Q est  $\text{Z}_1$

25

Exemple	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	F °C	Sel
7	Cl	H	221-223,5	2 HCl
8	F	F	112-119	base

30

TABLEAU II

Composés de formule I  
où A est  $\text{>CH-}$  et Q est  $\text{Z}_2$

Exemple	R <sub>3</sub>	F °C	Sel
9	OCH <sub>3</sub>	108-112	base

Le mode opératoire permettant d'obtenir les dérivés de formule générale III, où Liv est un groupe tosylate, est donné ci-après à titre d'exemple.

5                    EXEMPLE A

1-(2,2-diméthylpropyl)-4-(tosyloxyméthyl)-2-pyrrolidone.

10                    a) 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-méthoxycarbonyl-2-pyrrolidone

A une solution de néopentylamine (87 g; 1 Mole) dans du méthanol (50 ml) refroidie entre 8 et 16° C, est ajouté de l'itaconate de diméthyle (158 g; 1 mole).

15                    La réaction est agitée une nuit à température ambiante, puis le solvant évaporé sous vide. Le résidu est distillé sous pression réduite : Eb (0,5 mm) : 111° C, on obtient 160 g (75 %).

20                    b) 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-(hydroxyméthyl)-2-pyrrolidone

Une solution du produit obtenu à l'étape précédente (130 g; 0,61 mole) dans du méthanol (900 ml) est refroidi à 6° C. Le borohydrure de sodium (118 g; 3,1 mole) est ajouté par petites quantités pour garder la réaction à une température comprises entre 6 et 20° C. En fin d'addition la réaction est abandonnée 12 heures à température ambiante, puis portée 1 heure à 55° C. Le milieu réactionnel est ensuite concentré, repris par de 25 l'eau, puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée puis évaporée. le résidu est distillée, 30 Eb/0,5 = 154° C, on obtient 70,7 g (62 %) de produit.

c) 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-(tosyloxyméthyl)-2-pyrrolidone

A une solution de l'alcool obtenu à l'étape précédente (67,7 g; 0,366 mole) dans la pyridine (75 ml) et refroidie vers 8° C, est additionné lentement du chlorure d'acide para-toluène sulfonique (76,4 g; 0,4 mole). Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par le dichlorométhane, puis versé sur une solution d'acide chlorhydrique 6N glacée (100 ml). La phase organique est décantée, séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) concentrée sous vide. Le résidu est cristallisé dans l'éther isopropylique et collecté par filtration : on obtient 109 g (88 %), F = 91° C.

15 EXEMPLE B

1-(2,2-diméthylpropyl)-4-tosyloxyméthyl-2-pyrrolidone lévogyre.

a) 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-carboxy-2-pyrrolidone

20 L'ester obtenu à l'exemple A a) (23,5 g; 0,11 mole) est dissous dans une solution d'éthylate de sodium obtenu à partir de 2,6 g de sodium et 90 ml d'éthanol. De l'eau est ajoutée (25 ml). Après 24 heures d'agitation, de l'éther (150 ml) est ajouté à la suspension. 25 L'insoluble est essoré puis dissous dans l'eau. La solution est acidifiée par l'acide chlorhydrique. Le solide qui précipite est essoré, puis séché sous vide en présence de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. F(inst.) = 93-97° C.

30 b) 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-carboxy 2-pyrrolidone lévogyre

L'acide obtenu à l'étape précédente (25 g; 0,125 mole) et de la quinine (40,7 g; 0,125 mole) sont portés au reflux dans un mélange acétate d'éthyle-éthanol (600 ml) (13/1). Le solide obtenu après refroidissement 35 est recristallisé quatre fois dans un mélange acétate

d'éthyle-éthanol (10:1).

Le sel obtenu (18,5 g) est mis en suspension dans l'eau (200 ml). Le milieu est acidifié par 35 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis extrait par du dichlorométhane. La phase organique est séchée, puis évaporée pour donner un solide (6,6 g). F = 140-159° C.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -12,8^{\circ} \text{ (c=4, éthanol)}.$$

L'isomère dextrogyre peut être obtenu à partir des eaux mères de la première cristallisation, en évaporant le filtrat à sec et en recristallisant dans un mélange éthanol-eau.

c) 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-hydroxyméthyl-2-pyrrolidone lévogyre

L'acide optiquement actif obtenu à l'étape précédente (3,3 g) en suspension dans 15 ml de THF est ajouté à une suspension de NaBH<sub>4</sub> (0,76 g). Après une heure d'agitation à température ambiante, une solution d'iode (3,1 g) dans 10 ml de THF est ajoutée goutte à goutte. Après une heure d'agitation, le milieu est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique 3N (10 ml). L'insoluble est éliminé par filtration et le filtrat évaporé à sec. Le résidu est repris par du dichlorométhane, lavé par de l'eau, puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage, le solvant est évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de SiO<sub>2</sub> en éluant par un système acétate d'éthyle-méthanol (9:1) : on obtient un produit solide. F = 44-50° C.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -18,25^{\circ} \text{ (c=4, éthanol)}.$$

d) 1-(2,2-diméthylpropyl)-4-tosyloxyméthyl-2-pyrrolidone lévogyre

Le produit est obtenu dans les mêmes conditions que celles décrites dans l'exemple A c). On obtient un solide. F = 85-98,5° C.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -4,2^{\circ} \text{ (c=4, EtOH)}.$$

On donnera ci-après des résultats d'essais pharmacologiques qui montrent que les composés de formule I sont capables de s'opposer in vitro et in vivo aux effets de la sérotonine. Ils montrent également qu'ils sont capables de s'opposer à des réactions d'hypersensibilité, ou d'hyperperméabilité capillaire qui sont des modèles de réaction allergique.

Activité in vitro : aorte isolée de lapin réserpiné

Le test a été effectué selon la méthode de E. Apperley [Br. J. Pharmacol., (1976), 56, 211-221]. Les courbes de contraction isométrique sont réalisées pour des doses cumulées de sérotonine en absence, puis en présence d'antagonistes à 3 concentrations différentes. Les résultats sont exprimés en  $pA_2$  (tableau III), obtenus à partir de la droite de Schild. Le  $pA_2$  représente l'affinité des composés vis-à-vis du récepteur  $5HT_2$ . Il correspond au logarithme, changé de signe, de la concentration molaire d'antagoniste qui nécessite le doublement de la concentration d'agoniste pour obtenir le même niveau de contraction de l'aorte qu'en l'absence d'antagoniste.

TABLEAU III  
Activité sur organe isolé

5

10

15

Exemples	pA <sub>2</sub>
2	8,75
3	8,50
4	9,18
5	9,41
6	8,22
7	7,72
8	7,33
9	7,34

Activité in vivo, rats amyélés

20

25

30

L'hypertension artérielle induite par une dose de sérotonine (30 µg/kg i.v.) en présence d'antagonistes (administrés i.v. à des doses cumulées) est étudiée sur des rats amyélés selon la méthode de Gillespie et Muir. Les résultats sont représentés en ED<sub>50</sub>, dose d'antagoniste qui diminue de 50 % l'hypertension induite par la sérotonine (tableau IV).

TABLEAU IV

Inhibition de l'hypertension induite par la sérotonine  
sur des rats amyélés

5

10

Exemples	ED <sub>50</sub> mg/kg i.v.
2	0,03-0,1
3	0,03
4	0,001
5	0,001
6	0,1
7	0,03-0,1
8	0,1
9	0,003

15

#### Hyperperméabilité capillaire

Le test des papules induites par la sérotonine est réalisé selon la méthode de M.L. Cohen [Life Sciences, (1989), 44, 957-961].

20

L'administration de sérotonine (0,3 µg) par voie intradermique abdominale, chez des rats Wistar, induit une extravasation plasmatique mise en évidence par le bleu Evans i.v. et quantifiée par le dosage du colorant au niveau de la papule. Le produit à étudier est administré par voie i.p. 20 minutes avant l'injection de sérotonine et 40 minutes avant le prélèvement des papules. Elles sont placées à 64° C, 24 heures dans du formamide.

25

30

Après centrifugation, la densité optique du surnageant est mesurée à 620 nm. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de l'extravasation.



TABLEAU V  
Inhibition de l'hyperperméabilité capillaire  
induite par la sérotonine

5	Exemples	Dose mg/kg i.p.	Inhibition %
	2	3	63 ***
	3	3	41 ***
	4	0,03	69 ***
	5	0,03	76 ***
10	6	0,01	52 ***
	7	3	89 ***
	8	3	70 ***
	9	1	47 ***

15    \*    : p < 0,05  
      \*\*   : p < 0,01  
      \*\*\* : p < 0,001 }    test t de Student

#### Anaphylaxie cutanée passive

20            Le test est réalisé selon la méthode de E. Bitteau [J. Pharmacologie Paris, (1979), 10, 69-72]. des rats Wistar sont sensibilisés par injection d'anticorps antialbumine par voie intradermique au niveau abdominal. 72 heures après, ils reçoivent par voie veineuse de

25 l'albumine. L'extravasation plasmatique est mise en évidence comme dans le test décrit précédemment par administration de bleu Evans et prélèvement des papules abdominales 30 minutes plus tard. L'expression des

30 résultats représente l'inhibition d'extravasation plasmatique induite par l'injection i.p. des produits à étudier 30 minutes avant administration d'albumine.

TABLEAU VI  
Inhibition de l'anaphylaxie cutanée passive  
induite par l'albumine

5

	Doses mg/kg i.p.	Protection en pourcent
Exemple 4	0,1	0
	0,3	41 %
	1	61 %

10 Les composés de formule I possèdent également une activité antagoniste des récepteurs à la sérotonine au niveau du système nerveux central. Cette activité est mise en évidence par le test suivant :

Inhibition du syndrome au 5HTP

15

L'administration de 5-hydroxytryptamine et de carbidopa provoque une élévation importante de la concentration cérébrale de sérotonine. Le rat ainsi traité présente des stéréotypies (secousse de la tête) reliées à une activation des récepteurs 5HT<sub>2</sub>. L'inhibition de ces stéréotypies par le produit à étudier est exprimée en pourcentage. Les résultats sont regroupés dans le tableau VII.

20

25

30

TABLEAU VII  
Inhibition du syndrome au 5HTP

Exemples	Dose mg/kg i.p.	Inhibition en pourcent
2	0,3	56 **
3	0,3	75 ***
4	0,01	83 ***
5	0,003	61 *
6	0,03	55 *

\* :  $p < 0,05$   
 \*\* :  $p < 0,01$   
 \*\*\* :  $p < 0,001$  } test t de Student

Les composés selon l'invention s'opposent aux effets de la sérotonine au niveau des récepteurs 5HT<sub>2</sub>.

Les composés sont actifs sur l'animal en particulier sur des modèles d'allergie et présentent également une activité centrale.

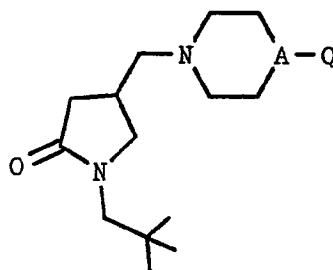
Les composés selon l'invention peuvent donc être utiles pour le traitement des allergies, de l'asthme, de l'hypertension, des troubles liés à la microcirculation comme le syndrome de Raynaud et la formation d'oedème, mais aussi pour le traitement de la migraine, de la dépression, de l'anxiété.

Les composés peuvent être administrés chez l'homme par voie entérale ou parentérale à des posologies journalières de 1 à 500 mg.

REVENDICATIONS

## 1 - Composés de formule

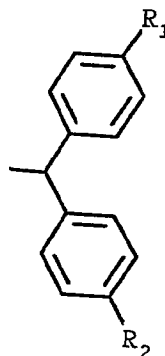
5



10 dans laquelle :

- A est un atome d'azote  $\text{>N-}$ , et alors Q représente un groupe diphénylméthylène  $Z_1$

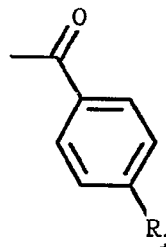
15



20 dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi un atome d'hydrogène et un atome d'halogène,

- ou bien A est un groupe  $\text{>CH-}$ , et alors Q représente, soit un groupe phénylcarbonyle  $Z_2$ , soit un groupe diphénylcarbinol  $Z_3$

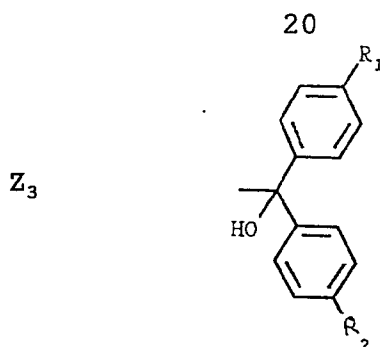
25

 $Z_2$ 

30

dans lequel  $R_3$  est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et un groupe alkoxy en  $C_1-C_3$ ,

35



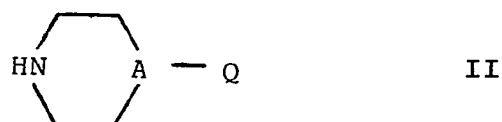
dans lequel  $R_1$  et  $R_2$  ont la même signification que précédemment,

et leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composés de formule I selon la revendication 1 dans laquelle A représente un groupe  $>CH-$  et Q un groupe  $Z_2$ ,  $R_3$  étant un atome d'halogène.

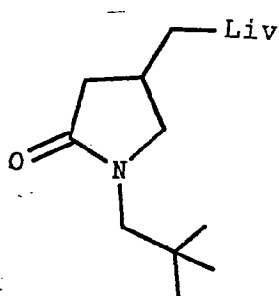
3 - Composés de formule I selon la revendication 2 dans laquelle  $R_3$  est un atome de fluor.

4 - Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, consistant à effectuer une condensation entre un composé de formule :



dans laquelle A et Q ont la signification donnée à la revendication 1,

avec un dérivé de pyrrolidone de formule :



dans laquelle Liv est un groupe partant.

5 - Composition thérapeutique comprenant, à titre de principe actif, un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FR 9212163  
FA 477307

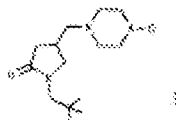
DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	EP-A-0 266 563 (BOEHRINGER INGELHEIM KG.) * exemples 7,8 *	1-5
Y	BE-A-842 970 (RICHARDSON-MERREL INC.) * exemples 3,4 *	1-5
A,D	EP-A-0 301 936 (SYNTHELABO) * exemples 17-21 *	1-5
A,D	EP-A-0 013 612 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) * tableau 1, pages 24-26 *	1-5
A,D	US-A-4 835 157 (PRESS J.B. ET AL.) * abrégé *	1-5
A,D	WO-A-8 805 435 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO. LTD.) * tableau 3 *	1-5
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche 23 MARS 1993		Examineur FRELON D.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

[19] REPUBLIC OF FRANCE	[11] <b>Publication No.:</b>	<b>2 696 744</b>
<b>NATIONAL INDUSTRIAL PROPERTY INSTITUTE</b>	[21] <b>National Registration number:</b>	<b>92 12163</b>
PARIS	[51] Int. Cl. <sup>5</sup> : C07D 401/06, 207/26, A 61 K 31/445, 31/495 (C 07 D 401/06, 207:26, 211:22) (C 07 D 401/06, 207:26, 211:32)	
[12] <b>APPLICATION FOR A PATENT OF INVENTION A1</b>		

[22] <b>Date filed:</b> 12.10.92	[71] <b>Applicant(s):</b> The company: LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS – FR.
[30] <b>Priority:</b>	[72] <b>Inventor(s):</b> Marguerite Benharkate, Philippe Lefèvre, Michel Pairet, Alain Renaud and Vo Van Tri.
[43] <b>Date on which the application was made available to the public:</b> 15.04.94 Bulletin 94/15	
[56] <b>List of documents cited in the preliminary search report:</b> See the end of this document	[73] <b>Proprietor(s):</b>
[60] <b>References to other related national documents:</b>	[74] <b>Agent:</b> Cabinet Lavoix

[54] **2-pyrrolidone derivatives, processes for their preparation and their therapeutic applications.**

[57] The invention relates to new 2-pyrrolidone derivatives of general formula I:



where A represents a nitrogen atom or a  $\text{>CH-}$  group  
and

Q a diphenyl methylene group where A is a nitrogen atom, or diphenyl carbinol or



---

phenylcarbonyl where A is a  $\text{>CH-}$  group.

These compounds are therapeutically useful as 5HT<sub>2</sub> antagonists.

The invention relates to new 2-pyrrolidone derivatives and their therapeutic applications in malfunctions associated with type 5HT<sub>2</sub> serotonin receptors.

5 5HT<sub>2</sub> receptors are widespread in the human body, both in the central nervous system and in the peripheral nervous system. It has been shown in particular that the stimulation of 5HT<sub>2</sub> receptors creates an anxiogenic effect in the central nervous system, contraction of the smooth muscles in the  
10 vascular system, platelet aggregation, and encourages the formation of oedema through increasing capillary permeability.

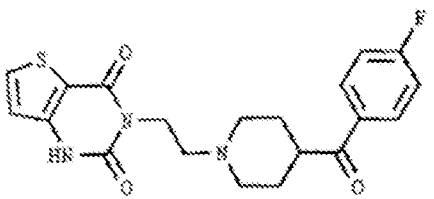
Through the same receptors serotonin also brings about  
15 contraction of the smooth muscles of the respiratory, gastrointestinal and urogenital systems.

A 5HT<sub>2</sub> antagonist is therefore potentially capable of opposing these various phenomena, and as a consequence of  
20 having antihypertensive, anti-migraine, anti-platelet aggregation activity, anti-ischaemic activity through encouraging collateral circulation, anti-allergenic activity through reducing capillary permeability, anti-asthmatic activity through reducing bronchial spasm, and also  
25 spasmolytic activity in the gastrointestinal or urogenital systems.

Many compounds are known to antagonise the effects of serotonin on 5HT<sub>2</sub> receptors:

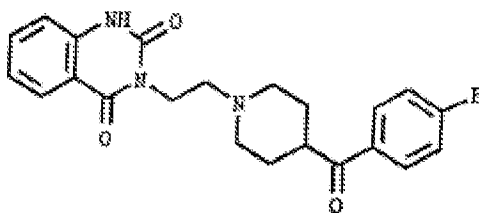
30 - tetrahydrothieno[3,2-d]pyrimidine-2,4-dione derivatives (US-A-4 835 157) such as:

4



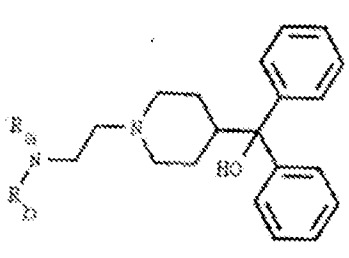
- quinazolinone derivatives (EP-A-13 612) such as ketanserine:

5



- diphenylcarbinol piperidine derivatives (EP-A-301 936) such as compounds of formula:

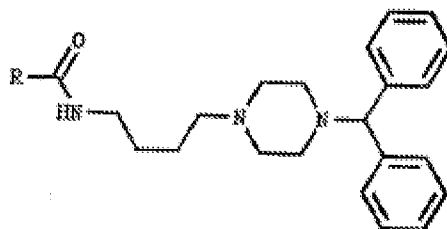
10



in which  $R_a$  is a hydrogen atom or a methyl group and  $R_b$  is a 2-pyrimidinyl group.

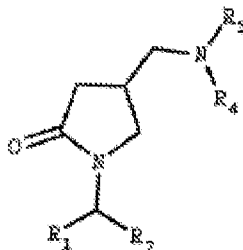
15

In addition to this, 4-diphenylmethyl piperazine derivatives of formula:



in which R is a heterocyclic group,  
 have been described in WO-A-8805435 as having anti-  
 5 allergenic properties. No 5HT<sub>2</sub> activity has been mentioned.

Finally, European patent EP-A-136 658 describes compounds of  
 general formula:

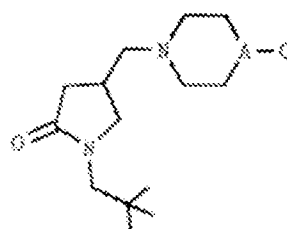


10

in which R<sub>1</sub> is a hydrogen atom or an alkyl group, R<sub>2</sub> is a  
 phenyl or pyridyl ring and NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> may form a piperazine ring  
 which may be 4-substituted by a methyl, having nootropic and  
 15 anti-hypoxic activity.


The object of this invention is to provide new compounds  
 which are antagonists of 5HT<sub>2</sub> serotonin receptors.

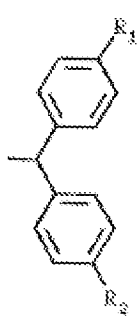
20 This invention therefore relates to compounds of formula I




(I)

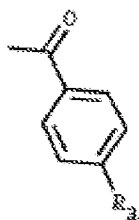
in which:

- A is a  nitrogen atom, and Q then represents a  
5 diphenylmethylenegroup  $Z_1$



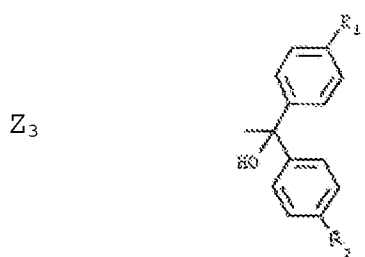
- in which  $R_1$  and  $R_2$  are chosen independently of each other  
10 from a hydrogen atom and a halogen atom,

- or A is a  group, and Q then represents either a  
phenylcarbonyl group  $Z_2$  or a diphenylcarbinol group  $Z_3$

 $Z_2$ 

15

in which  $R_3$  is selected from a hydrogen atom, a halogen atom  
and a  $C_1$ - $C_3$  alkoxy group



in which  $R_1$  and  $R_2$  have the same meanings as previously,  
and their salts with pharmaceutically acceptable acids.

5

"Addition salts with pharmaceutically acceptable acids" refer to salts which have the biological properties of the free bases without having any undesirable effects. These salts may in particular be those formed with mineral acids, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, nitric acid, phosphoric acid; acid metal salts such as disodium orthophosphate and monopotassium sulphate, and organic acids, such as formic acid, acetic acid, proprionic acid, glycolic acid, oxalic acid, fumaric acid, maleic acid, citric acid, malonic acid, methane sulphonic acid, lactic acid, succinic acid, tartaric acid.

15

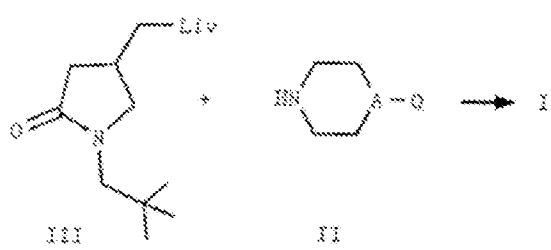
This invention includes the stereoisomers present in general formula I.

20

The preferred compounds are compounds of formula I in which A represents a  $>CH-$  group and Q is a  $Z_2$  group,  $R_3$  being a halogen atom, preferably a fluorine atom.

25

Compounds of general formula I can be obtained by condensation between a piperazine or piperidine of formula II and a pyrrolidone derivative of formula III, in accordance with the reaction scheme

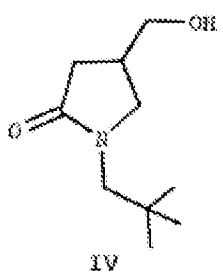


where A-Q have the same meanings as previously, and where Liv represents a detachable group such as trifluoromethane  
 5 sulphonate, halogen or preferably a tosylate group.

The reaction may be carried out in a solvent such as ethanol heated under reflux in the presence of a base such as sodium ethylate and triethylamine.

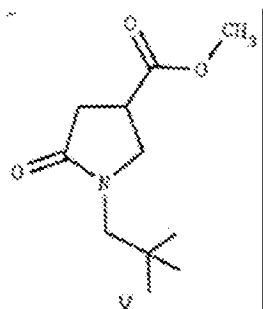
10

Activated derivatives III may be prepared from the corresponding alcohol IV



15 through the action of, for example, tosyl chloride in pyridine.

Alcohol IV may be obtained by reducing ester V



through the action of sodium borohydride in methanol or ethanol at ambient temperature.

5

The ester of formula V may be obtained by the action of neopentylamine on dimethyl itaconate.

The enantiomers may be obtained from 1-(2,2-dimethylpropyl)-pyrrolidine-2-one-4-carboxylic acid (VI) by folding,  
 10 carrying out selective crystallisation of the diastereoisomer salts obtained with an optically active base such as quinine. Optically pure acid VI is then converted to ester V and is treated as in the remaining reactions already  
 15 described to provide optically pure compounds of general formula I. Acid VI may also be reduced directly to alcohol IV by a reducing agent such as  $I_2$ - $NaBH_4$ .

The following examples illustrate the preparation of  
 20 compounds of formula I:

#### EXAMPLE 1

Preparation of 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-(4-diphenylmethyl  
 25 piperazinomethyl)-2-pyrrolidone.

1-(2,2-dimethylpropyl)-4-(tosyloxymethyl)-2-pyrrolidone (20.9 g; 0.0615 mole) and N-diphenylmethyl piperazine (15.5 g;



0.0615 mole) were dissolved in 120 ml of ethanol and 15 ml of triethylamine. The solution was heated under reflux with stirring for 24 hours. The medium was evaporated to dryness, taken up in dichloromethane and washed with water. After  
5 drying on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporation of the organic phase, the residue was recrystallised from isopropanol to yield 14.2 g (57%) of the desired substance. MP = 144°C.

#### EXAMPLE 2

10

Preparation of 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-(4-diphenylmethyl-piperazinomethyl)-2-pyrrolidone.

The above substance (2.1 g; 0.005 mole) was dissolved in  
15 70 ml of ethanol. Fumaric acid (0.58 g; 0.005 mole) was added in solution in 25 ml of ethanol. The solution was concentrated under vacuum and the residue ground in ether. The crystals obtained were collected by filtration: 2.3 g was obtained. MP = 187°C (decomposition).

20

#### EXAMPLE 3

Preparation of laevorotatory 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-(4-diphenylmethyl piperazinomethyl)-2-pyrrolidone.

25

The substance was obtained using the method described in example 1 from diephenylmethyl piperazine (1.5 g; 5.9 mmols) and laevorotatory (2,2-dimethylpropyl)-4-tosyloxymethyl pyrrolidine-2-one (2 g; 5.9 mmoles). The product was  
30 recrystallised from acetone and then isopropyl ether. MP: 143-145°C.

$[\alpha]_D^{25}$  : -14.4° (c = 2, ethanol).

EXAMPLE 4

Preparation of 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-[4-(4-fluorobenzoyl) piperidinomethyl]-2-pyrrolidone.

5

4-(4-fluorobenzoyl) piperidine paratoluene sulphonate (11.5 g; 28.8 mmoles) was added to a solution of sodium ethanolate prepared from 0.67 g of sodium and 200 ml of ethanol. 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-tosyloxymethyl-2-pyrrolidone (10 g; 29.4 mmoles) and triethylamine (20 ml) were added to this mixture.

After 24 hours heating with the solvent under reflux, the medium was evaporated to dryness and taken up in dichloromethane. Insolubles were filtered out and the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride. After drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> the solvent was removed under vacuum. The residue was purified on a silica column using acetone as eluent. The substance was subsequently recrystallised from isopropyl ether. 5.6 g (52%) was obtained. MP: 114-115.5°C.

EXAMPLE 5

Preparation of laevorotatory 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-(4-fluorobenzoyl piperidinomethyl)-2-pyrrolidone.

4-(4-fluorobenzoyl) piperidine paratoluene sulphonate (1.82 g; 4.8 mmoles) was treated with triethylamine (3 ml) in ethanol (35 ml). Laevorotatory 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-tosyloxymethyl 2-pyrrolidone (1.36 g; 4 mmoles) was added to the mixture. The reaction medium was heated under reflux for 24 hours. After evaporation of the solvent the residue was taken up in dichloromethane. The organic phase was washed

using 1M caustic soda solution, dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated. The residue was purified on a silica column using acetone as eluent. The substance was recrystallised from isopropyl ether: 0.62 g, 41% was obtained. MP = 91.5 - 92.5°C.

$$[\alpha]_D^{23} = -24.9^\circ \quad (c = 2, \text{CHCl}_3)$$

#### EXAMPLE 6

Preparation of 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-[4-(diphenylhydroxymethyl) piperidinomethyl]-2-pyrrolidone.

The substance was prepared in accordance with the conditions described in example 4 from 4-(diphenylhydroxymethyl) piperidine hydrochloride (22.38 g; 73.6 mmoles) and 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-tosyloxymethyl-2-pyrrolidone (25 g; 73.6 mmoles). The substance was purified on a silica column with acetone as eluent and recrystallised from a 6:1 mixture of isopropyl ether-ethanol.

MP = 154-156°C.

Characteristics of the compounds of formula I obtained by the method described in the above examples are provided in Tables I and II.

TABLE I

Compounds of formula I  
where A is ~~X~~ and Q is  $\text{Z}_1$

Example	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	F°C	Salt
7	Cl	H	221-223.5	2 HCl
8	F	F	112-119	base

TABLE II  
Compounds of formula I  
where A is  $\text{>CH-}$  and Q is  $\text{Z}_2$

Example	R <sub>3</sub>	F°C	Salt
9	OCH <sub>3</sub>	108-112	base

5

The procedure for obtaining derivatives of general formula III, where Liv is a tosylate group, is provided below by way of example.

10 EXAMPLE A

1-(2,2-dimethylpropyl)-4-(tosyloxymethyl)-2-pyrrolidone.

a) 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-methoxycarbonyl-2-pyrrolidone

15

Dimethyl itaconate (158 g; 1 mole) was added to a solution of neopentylamine (87 g; 1 mole) in methanol (50 ml) cooled to between 8 and 16°C.

20 The reaction was stirred overnight at ambient temperature and the solvent was then evaporated under vacuum. The residue was distilled under reduced pressure: BP (0.5 mm): 111°C, 160 g (75%) was obtained.

25 b) 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-(hydroxymethyl)-2-pyrrolidone

A solution of the substance obtained in the previous stage (130 g; 0.61 mole) in methanol (900 ml) was cooled to 6°C. Sodium borohydride (118 g; 3.1 mole) was added in small quantities, to contain the reaction, at a temperature of  
30 between 6 and 20°C. After addition the reaction was left for

12 hours at ambient temperature, and then raised to 55°C for 1 hour. The reaction medium was then concentrated, taken up in water and extracted with dichloromethane. The organic phase was dried and then evaporated. The residue was  
5 distilled, BP/0.5 = 154°C, yielding 70.7 g (62%) of product.

c) 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-(tosyloxymethyl)-2-pyrrolidone

Para-toluene sulphonic acid chloride (76.4 g; 0.4 mole) was  
10 slowly added to a solution of the alcohol obtained in the previous stage (67.7 g; 0.366 mole) in pyridine (75 ml). After 12 hours stirring at ambient temperature the reaction medium was diluted with dichloromethane and then poured onto a solution of iced 6N hydrochloric acid (100 ml). The  
15 organic phase was decanted off, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and concentrated under vacuum. The residue was crystallised from isopropyl ether and collected by filtration: 109 g (88%) were obtained, MP = 91°C.

20 EXAMPLE B

Laevorotatory 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-tosyloxymethyl-2-pyrrolidone

25 a) 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-carboxy-2-pyrrolidone

The ester obtained in example A a) (23.5 g; 0.11 mole) was dissolved in a solution of sodium ethylate obtained from 2.6 g of sodium and 90 ml of ethanol. Water was added  
30 (25 ml). After 24 hours stirring, ether (150 ml) was added to the suspension. The insoluble material was dried out then dissolved in water. The solution was acidified with hydrochloric acid. The solid which precipitated out was drained, then dried under vacuum in the presence of P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. MP

(Inst.) = 93-97°C.

b) Laevorotatory 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-carboxy-2-pyrrolidone

5

The acid obtained in the previous stage (25 g; 0.125 mole) and quinine (40.7 g; 0.125 mole) were refluxed in a mixture of ethyl acetate-ethanol (600 ml) (13/1). The solid obtained after cooling was recrystallised four times from a mixture of ethyl acetate-ethanol (10:1).

10

The salt obtained (18.5 g) was suspended in water (200 ml). The medium was acidified with 35 ml of concentrated hydrochloric acid, and then extracted with dichloromethane. The organic phase was dried, then evaporated to yield a solid (6.6 g). MP = 140-159°C.

15

$[\alpha]_D^{23} = -12.8^\circ$  (c=4, ethanol).

20

The dextrorotatory isomer can be obtained from the mother liquors of the first crystallisation by evaporating the filtrate to dryness and recrystallising from a mixture of ethanol-water.

25

c) Laevorotatory 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-hydroxymethyl-2-pyrrolidone

The optically active acid obtained in the previous stage (3.3 g) suspended in 15 ml of THF was added to a suspension of NaBH<sub>4</sub> (0.76 g). After one hour's stirring at ambient temperature a solution of iodine (3.1 g) in 10 ml of THF was added dropwise. After 1 hour's stirring the medium was hydrolysed with a solution of 3N hydrochloric acid (10 ml). Insolubles were removed by filtration and the filtrate was

30

evaporated to dryness. The residue was taken up in dichloromethane, washed with water and then in a saturated solution of NaCl. After drying the solvent was evaporated. The residue was purified by chromatography on a SiO<sub>2</sub> column  
5 using an ethyl acetate-methanol system (9:1) as eluent: a solid product was obtained. MP = 44-50°C.

$$[\alpha]_D^{24} = -18.25^\circ \text{ (c=4, ethanol)}.$$

10 d) Laevorotatory 1-(2,2-dimethylpropyl)-4-tosyloxymethyl-2-pyrrolidone

The product was obtained under the same conditions as those described in example A c). A solid was obtained. MP = 85-  
15 98.5°C.

$$[\alpha]_D^{24} = -4.2^\circ \text{ (c=4, EtOH)}.$$

The results of pharmacological tests showing that compounds  
20 of formula I are capable of opposing the effects of serotonin in vitro and in vivo will be provided below. They also show that they are capable of opposing hypersensitivity reactions or capillary hyperpermeability reactions which are models for allergic reaction.

25

Activity in vitro: isolated reserpinised rabbit aorta.

The test was carried out in accordance with the method by E. Apperley [Br. J. Pharmacol., (1976), 56, 211-221]. The  
30 isometric contraction curves were obtained for cumulative doses of serotonin in the absence of and then in the presence of antagonists at 3 different concentrations. The results were expressed as pA<sub>2</sub> (Table III) obtained from the

Schild line.  $pA_2$  represents the affinity of the compounds for the  $5HT_2$  receptor. It is equivalent to the logarithm, of opposite sign, of the molar concentration of antagonist which requires doubling of the concentration of agonist to  
5 obtain the same level of contraction of the aorta as in the absence of antagonist.

TABLE III  
Activity on an isolated organ

10

Examples	$pA_2$
2	8.75
3	8.50
4	9.18
5	9.41
6	8.22
7	7.72
8	7.33
9	7.34

In vivo activity, amyelinated rats

Arterial hypertension induced by a dose of serotonin (30  
15  $\mu\text{g/kg}$  i.v.) in the presence of antagonists (administered i.v. in cumulative doses) was investigated in amyelinated rats using the method of Gillespie and Muir. The results are shown as  $ED_{50}$ , the dose of antagonist which reduces the hypertension induced by serotonin by 50% (Table IV).

20



TABLE IV  
Inhibition of serotonin-induced hypertension  
in amyelinated rats

Examples	pA <sub>2</sub>
2	0.03-0.1
3	0.03
4	0.001
5	0.001
6	0.1
7	0.03-0.1
8	0.1
9	0.003

5

#### Capillary hyperpermeability

The serotonin-induced papule test was carried out using the method by M.L. Cohen [Life Sciences, (1989), 44, 957-961].

10

Administration of serotonin (0.3 µg) via an intradermal abdominal route in Wistar rats brought about plasma extravasation revealed by i.v. Evans blue and quantified by determining the dye in the papule. The product under investigation was administered i.p. 20 minutes before the injection of serotonin and 40 minutes after the removal of papules. These were placed in formamide for 24 hours at 64°C.

15

20 After centrifuging the optical density of the supernatant was measured at 620 nm. The results are expressed as percentage inhibition of extravasation.

TABLE V  
Inhibition of serotonin-induced capillary hyperpermeability

Examples	i.p. Dose mg/kg	Inhibition %
2	3	63 ***
3	3	41 ***
4	0.03	69 ***
5	0.03	76 ***
6	0.01	52 ***
7	3	89 ***
8	3	70 ***
9	1	47 ***

5    \*     : p < 0.05  
      \*\*    : p < 0.01  
      \*\*\*   : p < 0.001    }     Student's t test

#### Passive cutaneous anaphylaxy

10

The test was carried out using the method by E. Bitteau [J. Pharmacologie Paris, (1979), 10, 69-72]. Wistar rats were sensitized by the injection of antialbumin antibody via an intradermal abdominal route. 72 hours later they received  
 15 albumin intravenously. Plasma extravasation was revealed as in the test described previously through the administration of Evans blue and the sampling of abdominal papules 30 minutes later. The results are expressed as the inhibition of plasma extravasation induced by i.p. injection of the  
 20 substances under test 30 minutes before the administration of albumin.

TABLE VI

Inhibition of albumin-induced passive cutaneous anaphylaxis

	i.p. Doses mg/kg	Protection as percentage
Example 4	0.1	0
	0.3	41%
	1	61%

- 5 Compounds of formula I also have antagonistic activity on serotonin receptors in the central nervous system. This activity is revealed by the following test:

Inhibition of 5HTP syndrome

10

Administration of 5-hydroxytryptamine and carbidopa causes a considerable rise in the cerebral concentration of serotonin. Rats so treated showed stereotypic behaviour (head shaking) associated with the activation of 5HT<sub>2</sub> receptors. Inhibition of this stereotypical behaviour by the substance under test is expressed as a percentage. The results are gathered together in Table VII.

15

TABLE VII

Inhibition of 5HTP syndrome

20

Examples	i.p. Dose mg/kg	Inhibition as percentage
2	0.3	56 **
3	0.3	75 ***
4	0.01	83 ***
5	0.003	61 *
6	0.03	55 *

*	: p < 0.05	}	Student's t test
**	: p < 0.01		
***	: p < 0.001		

- 5 The compounds according to the invention oppose the effects of serotonin at 5HT<sub>2</sub> receptors.

The compounds are active in animals, in particular on allergy models, and also have central activity.

10

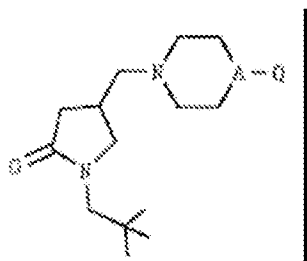
The compounds according to the invention may therefore be useful for the treatment of allergies, asthma, hypertension, disturbances associated with microcirculation such as Raynaud's syndrome and the formation of oedema, and also for  
15 the treatment of migraine, depression and anxiety.

The compounds may be administered to humans either enterally or parenterally in daily doses of 1 to 500 mg.

20

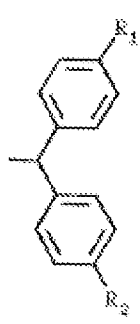
CLAIMS

1 - Compounds of formula




in which:

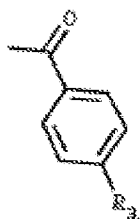
- A is a  nitrogen atom and Q then represents a diphenylmethylene group Z<sub>1</sub>



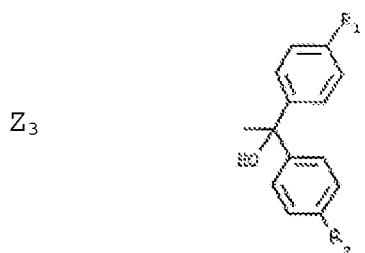
in which R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are chosen independently of each other from a hydrogen atom and a halogen atom,

- or A is a  group, and Q then represents either a phenylcarbonyl group Z<sub>2</sub> or a diphenylcarbinol group Z<sub>3</sub>

Z<sub>2</sub>



in which  $R_3$  is selected from a hydrogen atom, a halogen atom and a  $C_1$ - $C_3$  alkoxy group



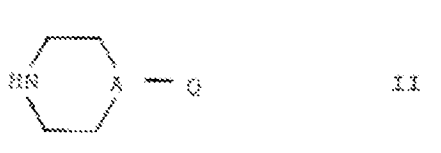
in which  $R_1$  and  $R_2$  have the same meanings as previously, and their salts with pharmaceutically acceptable acids.

10 2 - Compounds of formula I according to claim 1 in which A represents a  $>CH-$  group and Q a  $Z_2$  group,  $R_3$  being a halogen atom.

15 3 - Compounds of formula I according to claim 2 in which  $R_3$  is a fluorine atom.

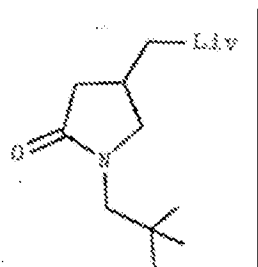
4 - Process for the preparation of a compound according to claim 1, comprising of performing a condensation between a compound of formula:

20



in which A and Q have the meanings given in claim 1, with a pyrrolidone derivative of formula:

25



in which Liv is a detachable group.

- 5    5 - Therapeutic composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 3 as the active ingredient.